

Update „Antibiotika bei CF“

... 50min

... zu jedem Thema

- 1.) einige "basics" für die komplett neuen/unerfahrenen und
- 2.) einige Updates für die bereits erfahrenen/vorgebildeten Patient*innen.

Tagung des Verein CF-Austria am 13.04.2024

Holger Flick, Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz, Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale Infektionen, LKH/MUGraz, ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale Infektionen, holger.flick@medunigraz.at

Interessenskonflikte

Unterstützung von/bei Weiterbildungsveranstaltungen, Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten, Unterstützung von wissenschaftlichen Projekten in den letzten 20 Jahren

(rot: Hersteller von Arzneimitteln, welche im CF-Bereich eine Rolle spielen)

- **Astellas** (Tacrolimus)
- **AstraZeneca** (Ceftazidim-Avibactam, Fluenz, Symbicort, Oxis, Pulmicort, Bretaris, Duaklir, Fasenra, Daxas)
- **Astro** (Colistin, Infliximab, Rituximab, Adalimumab, Fosfomycin)
- **Bayer** (Avelox, Ciprofloxacin)
- **Boehringer Ingelheim** (Spiriva, Spiolto, Nintedanib)
- **BMS** (Abatacept, Ipilimumab)
- **Cellestis** (IGRA)
- **Chiesi** (Tobramycin, Levofloxacin, Prolastin)
- **GSK** (Relvar, Arexvy, Zanamivir, Mepolizumab)
- **INSMED** (liposmales Amikacin)
- **MSD** (Isentress, Cubicin)
- **Novartis** (Xolair)
- **Oxford Immunotec** (IGRA)
- **Pari** (Colistin, Tobramycin)
- **Pfizer** (Prevenar 13 und 20, Abrysvo, Apexxnar, Unasyn, Cresemba, Vfend, Zinforo, Zavicefta, Paxlovid, Tofacitinib, Cyklokapron,)
- **Roche** (Baloxavir, Oseltamivir, Pirfenidon, Rituximab, Mycophenolat, Tocilizumab)
- **Sandoz** (viele beta-Laktam-Antibiotika)

Holger Flick, Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz, Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale InfekDonen, LKH/MUGraz, ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale InfekDonen, holger.flick@medunigraz.at

eminence based medicine (bing, copilot)



<https://www.bing.com/chat?showconv=1>

experience based medicine (bing, copilot)



<https://www.bing.com/chat?showconv=1>

evidence based medicine (bing, copilot)



<https://www.bing.com/chat?showconv=1>

evidence based medicine (bing, copilot)

Definition

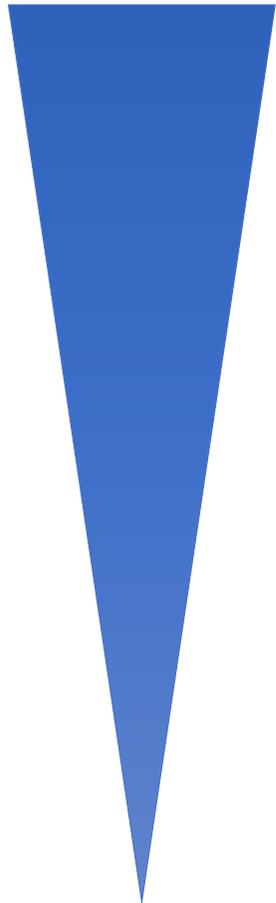
Unter **Evidenzbasierter Medizin**, kurz **EBM**, versteht man eine medizinische Versorgung, welche die Erkrankung der Pat. auf der Grundlage der besten zur Verfügung stehenden Wissensquellen bzw. Daten behandelt.

[https://flexikon.doccheck.com/de/Evidenzbasierte Medizin](https://flexikon.doccheck.com/de/Evidenzbasierte_Medizin)



Evidenzbasierter Medizin (EBM)

Evidenz



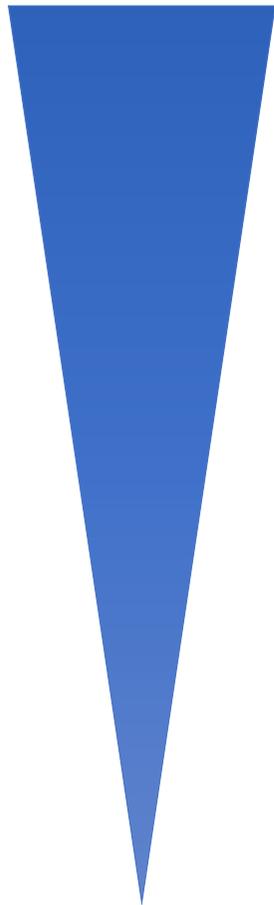
- ✓ Nachweislich sinnvoll **RCT und Meta-Analysen**
Empfehlungsgrad stark (soll)
- ✓ Wahrscheinlich sinnvoll **Beobachtungsstudie und Meta-Analysen**
Empfehlungsgrad moderat (sollte)
- ✓ Vielleicht sinnvoll **Fallberichte und persönliche Erfahrungen**
Empfehlungsgrad schwach (kann)
- ✓ Theoretisch sinnvoll **Überlegungen**

EBM – Beispiel: sinnvollen Einsatz von inhalativen Antiinfektiva

2017

2024

Evidenz



Zystische Fibrose (CF)

Zystische Fibrose (CF)

Bronchiektasen (Non-CF)

Bronchiektasen (Non-CF)

NTM (MAI, CONVERT-Studie)

Aspergillus (post-LuTx)

Aspergillus (post-LuTx)

NTM

VAP

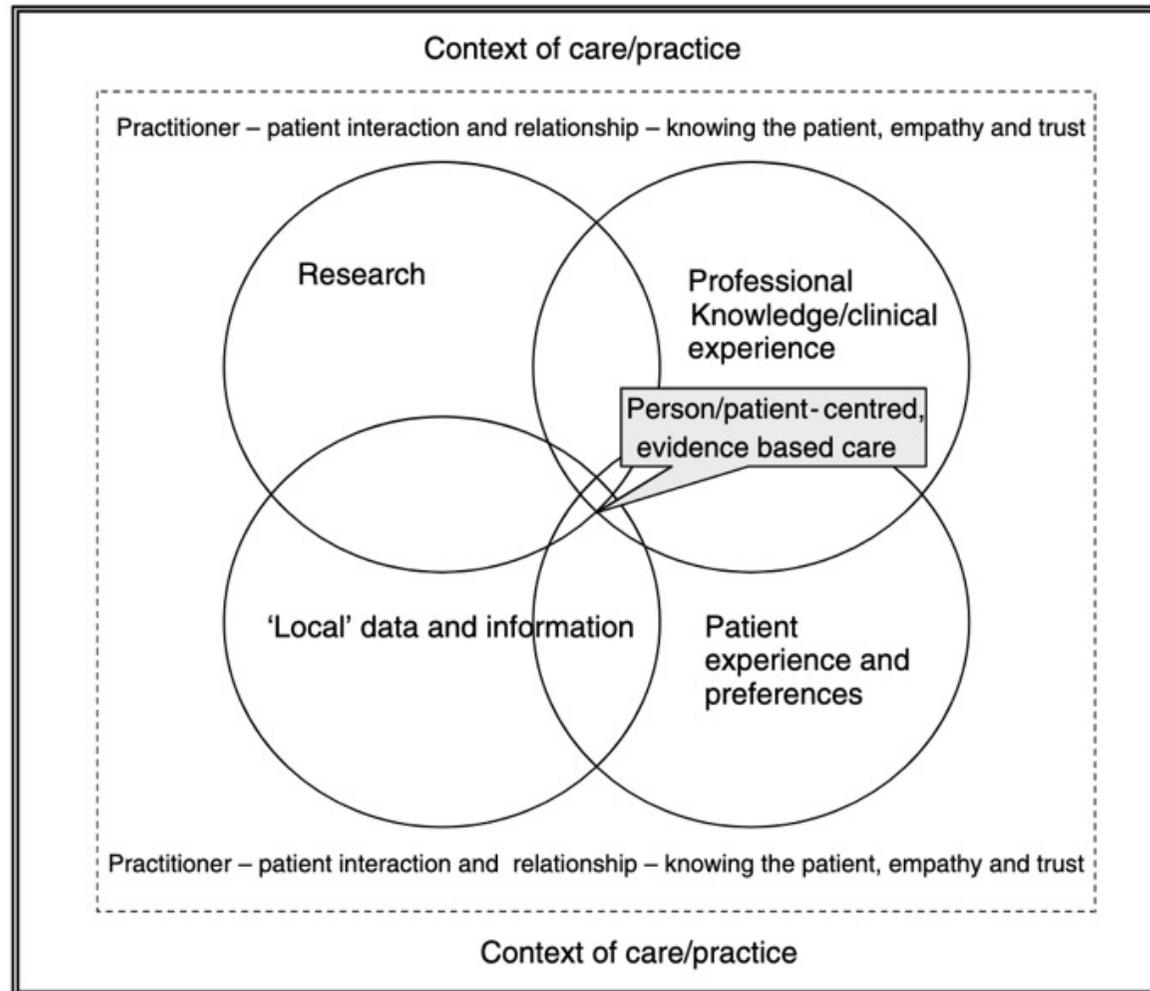
TBC

VAP

TBC



4 wichtige Quellen für eine patientenzentrierte EBM



Rycroft-Malone J et al. What counts as evidence in evidence-based practice? J Adv Nurs. 2004 Jul;47(1):81-90

AWMF-Register Nr.	026/022	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

**„Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“:
*Pseudomonas aeruginosa***

**S3-Leitlinie
der**

**Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP),
der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)
(federführende Fachgesellschaften)**

Finales LL-Manuskript, 27.09.2022, red. Änderungen 07.02.2023

DGP und GPP, LUNGENERKRANKUNG BEI MUKOVISZIDOSE: PSEUDOMONAS AERUGINOSA; VERSION DATUM: 27.9.2022,
VERFÜGBAR UNTER: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>; ZUGRIFF AM: 05.11.2023

S3-Leitlinie

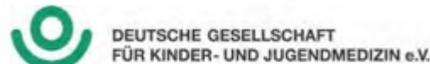
- AWMF:
 - Dachverband von 183 Fachgesellschaften der Medizin
 - Mitglied des Guidelines International Network (fördert die Anwendung der Konzepte der Evidenzbasierten Medizin durch die Nutzung von Leitlinien)
- Methodik einer konsensusbasierten S3-Leitlinie entsprechend dem Regelwerk der AWMF

Tab. 3 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Formulierung
Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
Empfehlung	Sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen werden / kann verzichtet werden

S3-Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (HNO)
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
Patient:innenvertreter
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)/Mukoviszidose e.V.



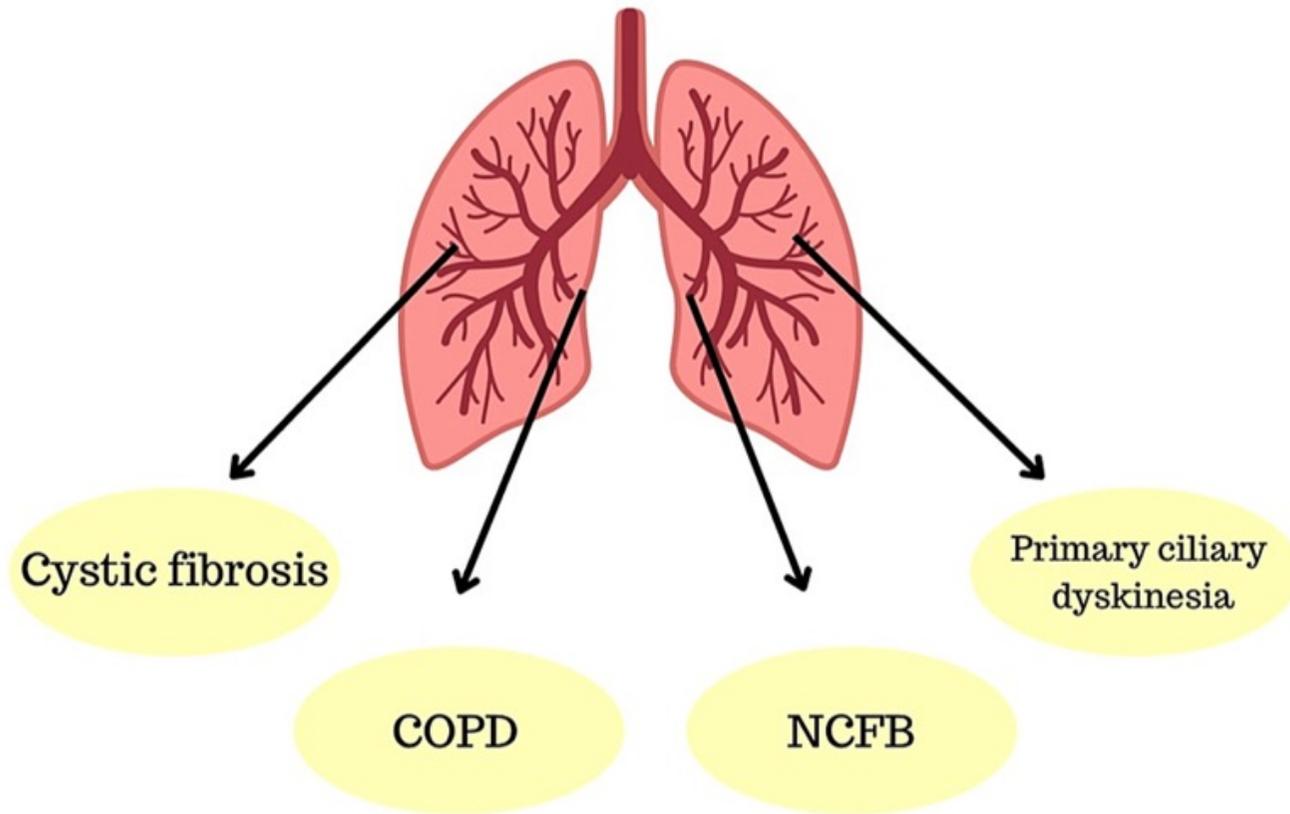
DGP und GPP, LUNGENERKRANKUNG BEI MUKOVISZIDOSE: PSEUDOMONAS AERUGINOSA; VERSION DATUM: 27.9.2022,
VERFÜGBAR UNTER: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>; ZUGRIFF AM: 05.11.2023

Pathophysiologie

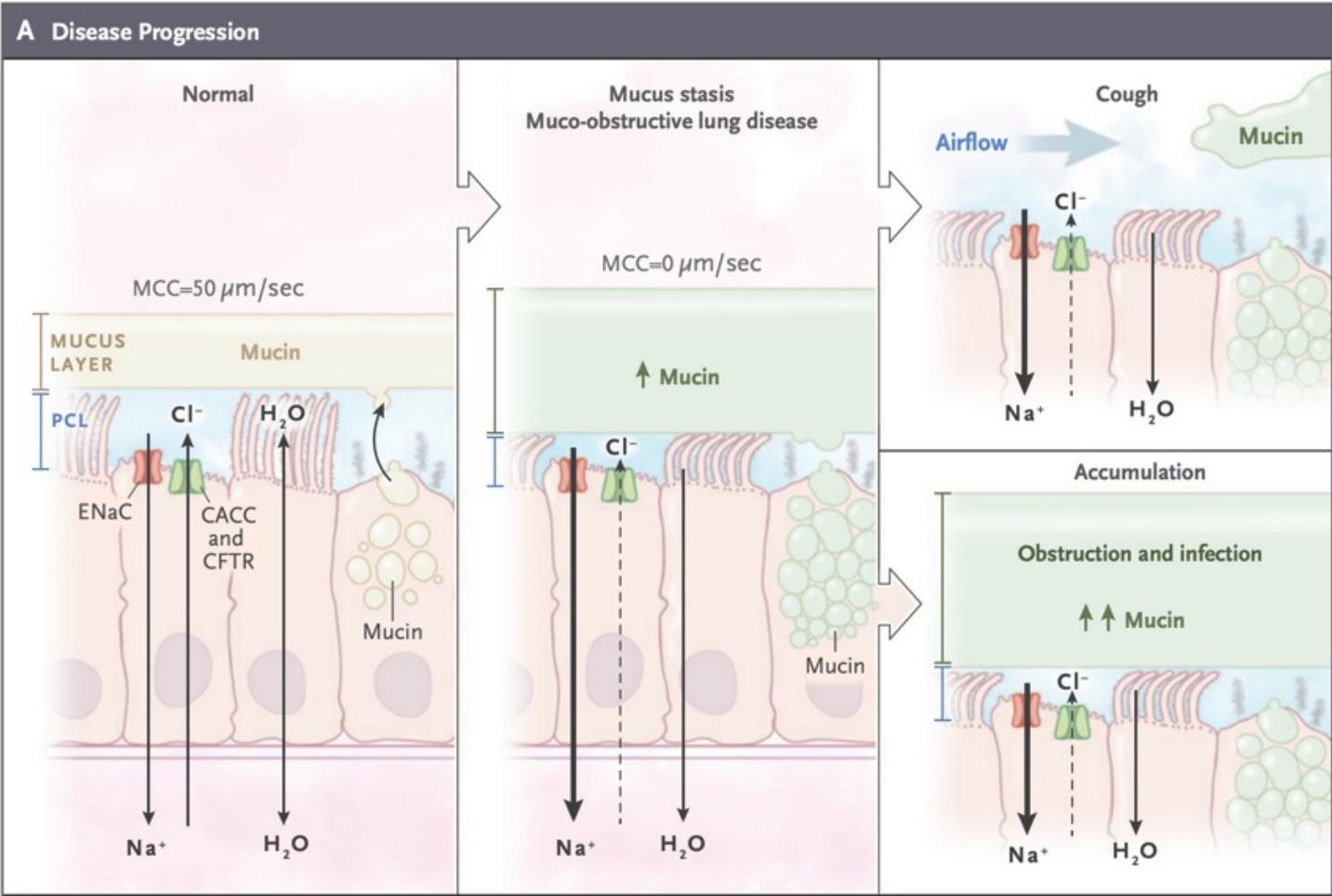
- wie kommt eins zum anderen -

Die schleimverstopfte Lunge

Muco obstructive lung diseases

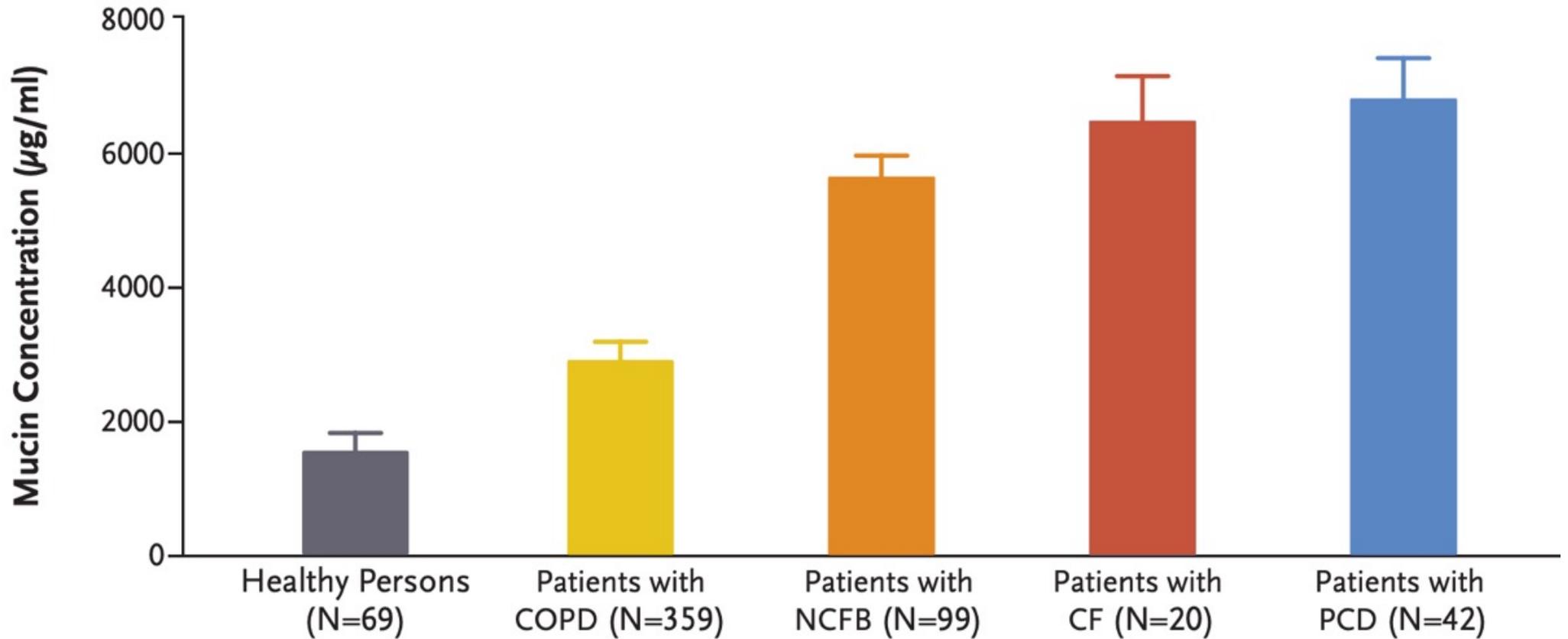


Pathophysiology of Muco-Obstructive Lung Diseases

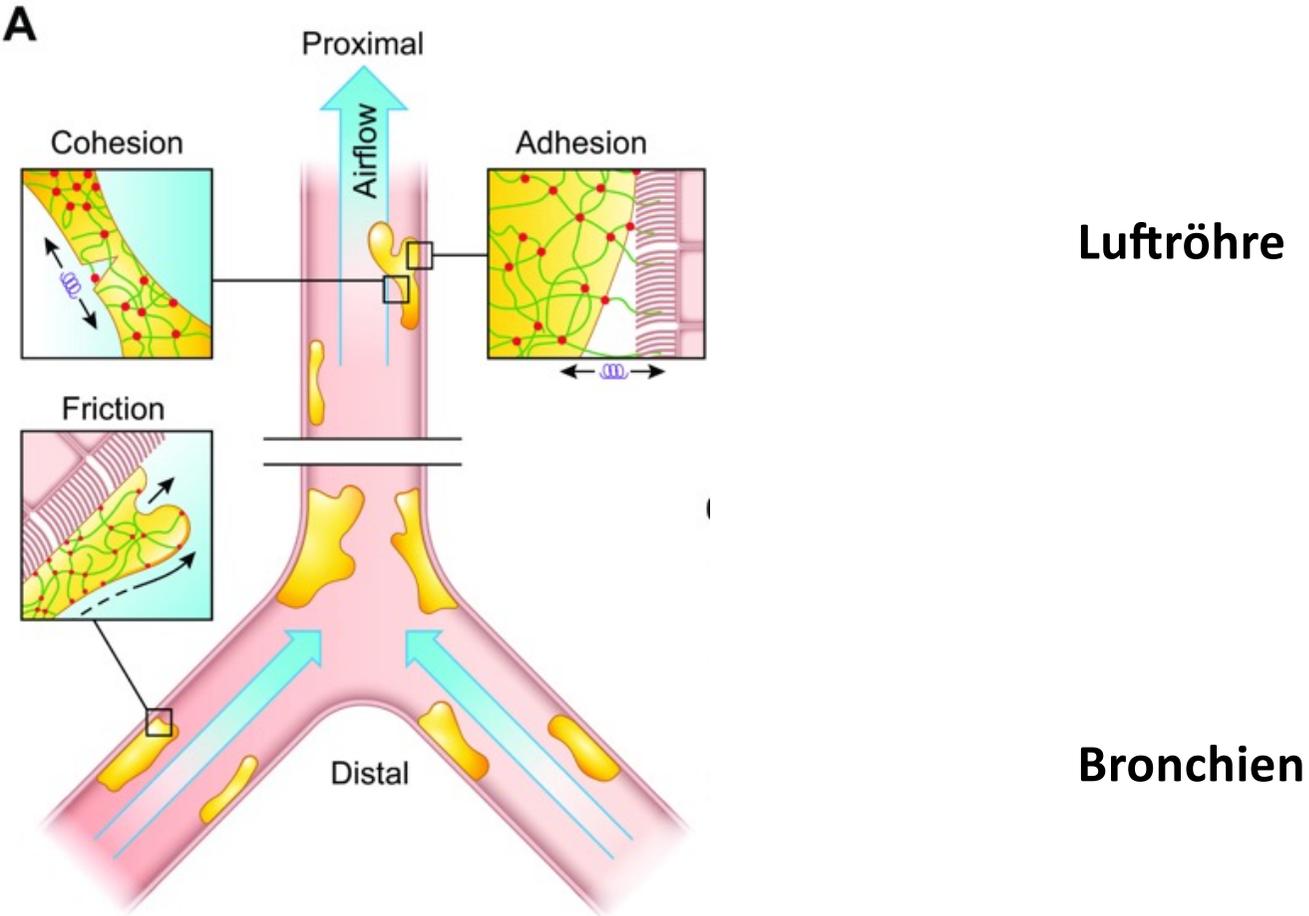


Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1941-1953

Pathophysiology of Muco-Obstructive Lung Diseases (Schleimmenge)

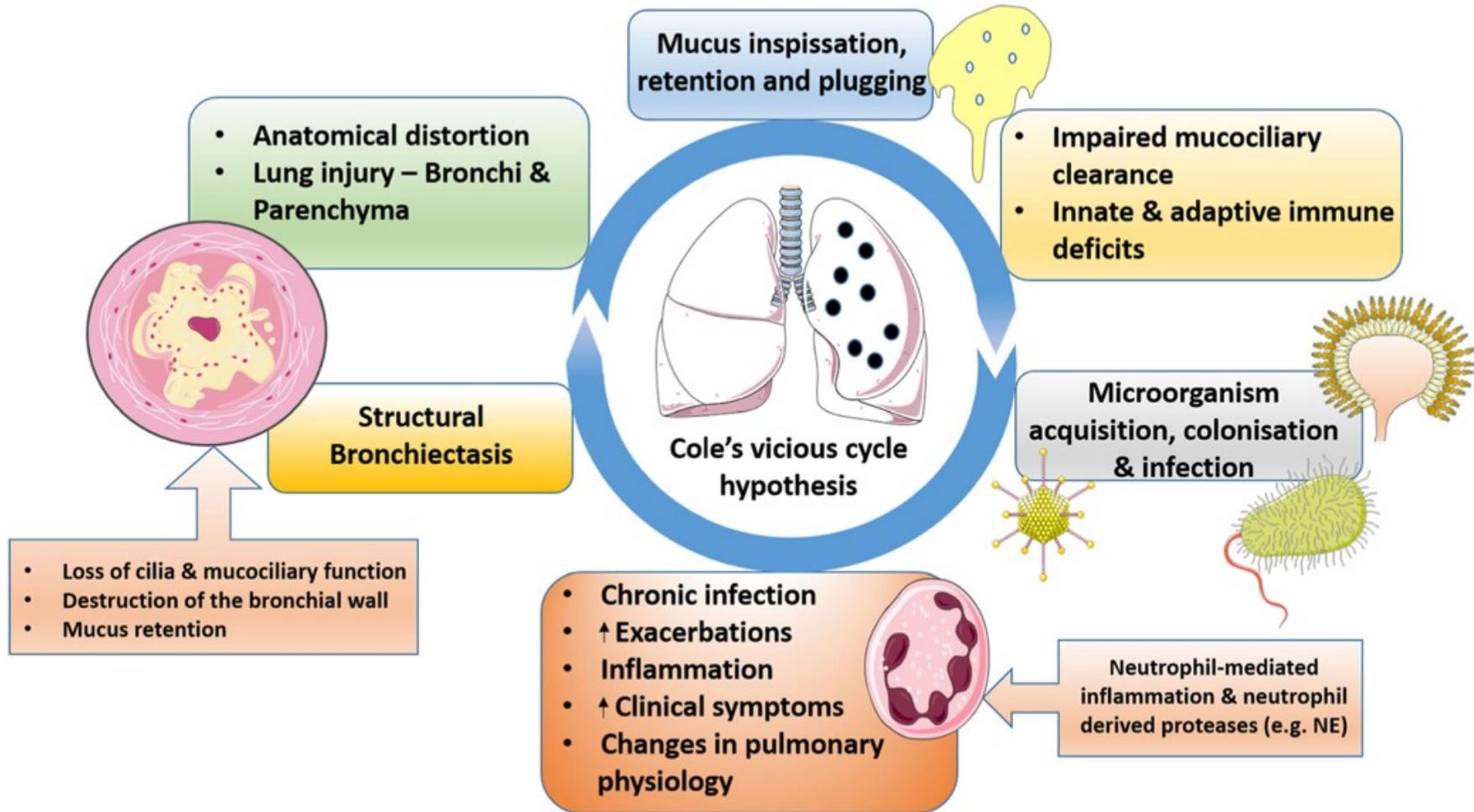


Pathophysiology of Muco-Obstructive Lung Diseases (Sekretmobilisationsstörung)

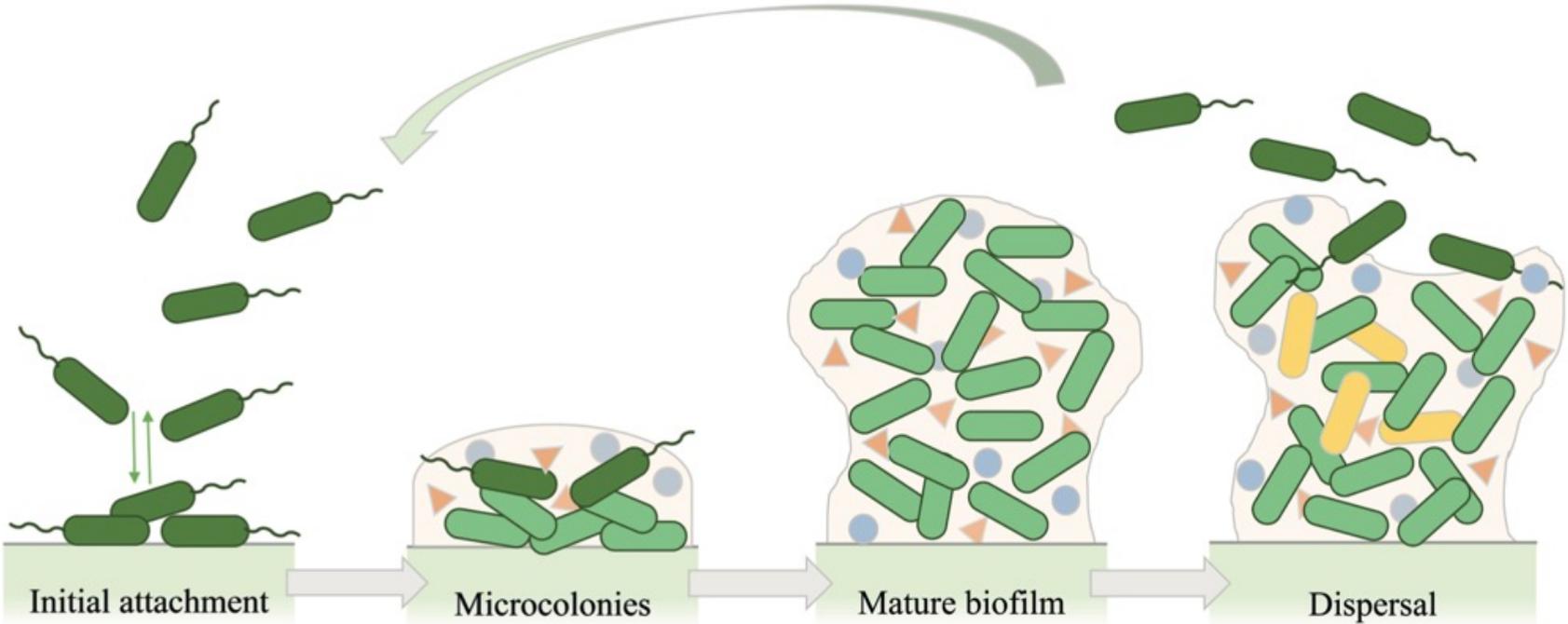


Hill DB et al. , Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1757-1836

Pathophysiology of Muco-Obstructive Lung Diseases



Pseudomonas aeruginosa - Biofilm Bildung



Sterilization still possible

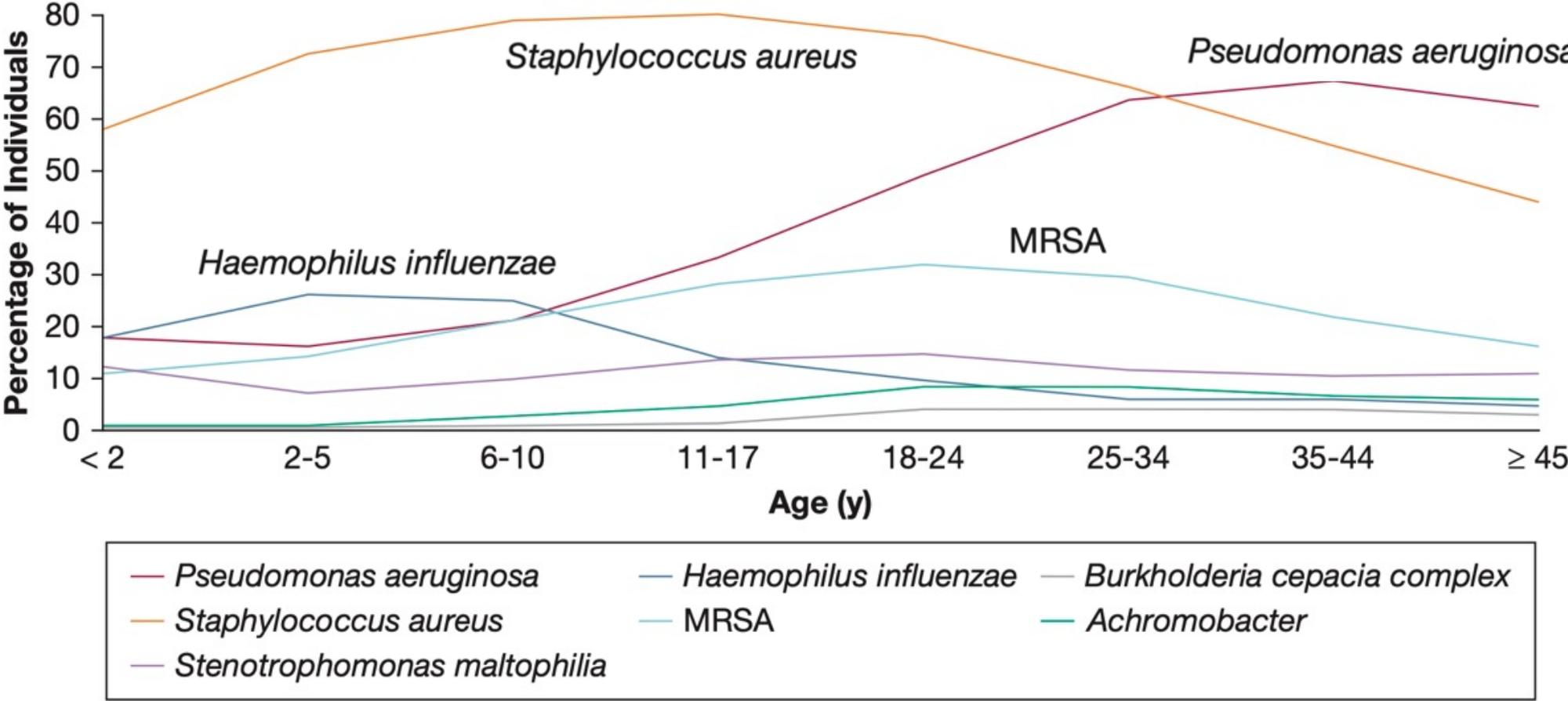


Sterilization impossible

-  Planktonic cells
-  Biofilm cells
-  Extracellular DNA
-  Dead cells
-  Exopolysaccharide
-  Matrix proteins

Yin R, Cheng J, Wang J, Li P and Lin J (2022) Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infectious biofilms: Challenges and strategies. *Front. Microbiol.* 13:955286.

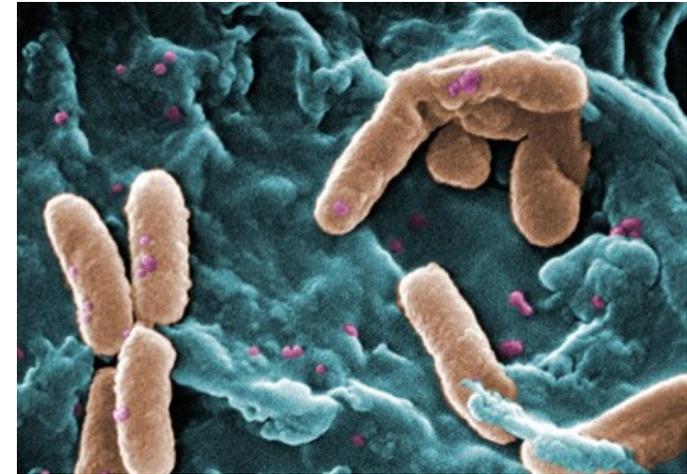
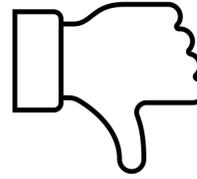
Dynamisches Erregerspektrum (CF Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report)



Green HD et al. Managing Pulmonary Infection in Adults With CF: Adult CF Series. Chest. 2022 Jul;162(1):66-75

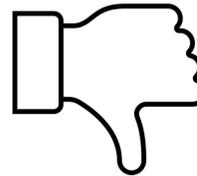
Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* (CF)

1. PA is the major cause of **morbidity** and **mortality** in patients with CF. Roughly 90% of deaths in CF are due to respiratory failure and almost all have PA infection.



2. Acquisition and persistence is associated with:

- **loss of lung function**
- **frequent pulmonary exacerbations (pEx)**
- **increased resistance to antibiotics**

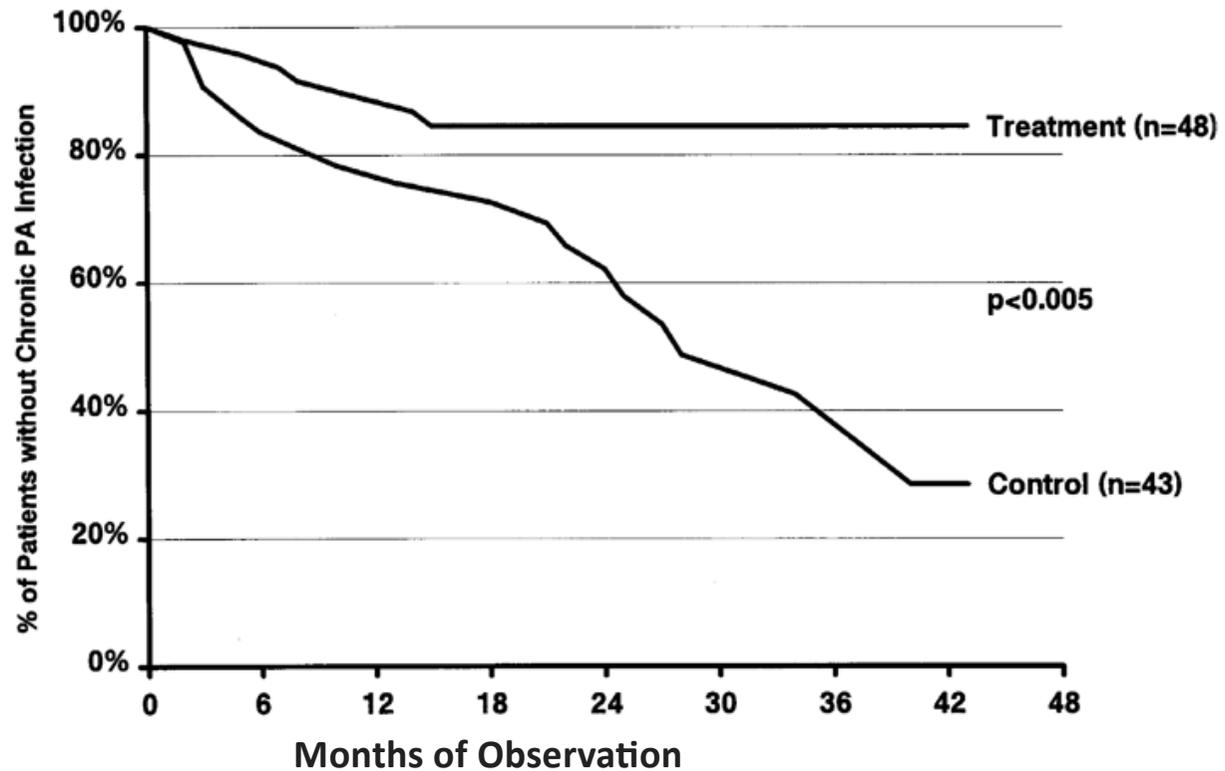


Ciuca, I.M. et al. Antibiotherapy in Children with Cystic Fibrosis—An Extensive Review. *Children* 2022, 9, 1258; Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:918–51, Bild: https://de.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas_aeruginosa

Tx of initial colonization with PA reduce the risk of chronic PA infection (Copenhagen, Denmark, 1997, inhal. Colistin + Cipro po)

Frühe Eradikation sinnvoll

Proportion of CF patients without chronic PA infection



Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997 May;23(5):330-5

Tx of initial colonization with PA reduce the risk of chronic PA infection
 (Copenhagen, Denmark, 1997, inhal. Colistin + Cipro po)

Frühe Eradikation sinnvoll

Days of Hospitalization

	Treatment (days) (n = 48)	Control (days) (n = 43)	χ^2 test <i>P</i> -value ¹
In the year before inclusion	164	106	NS (0.18)
In the year after inclusion	182	284	< 0.02
In the 2 years after inclusion	529	743	< 0.00001

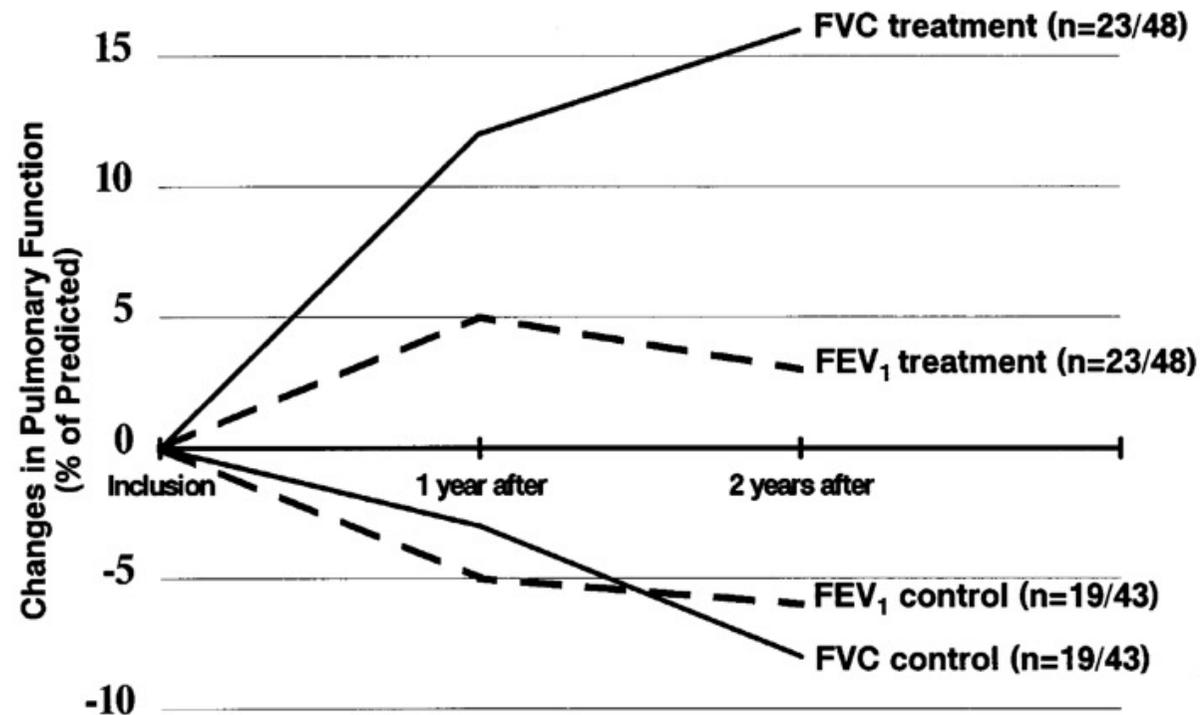
¹By χ^2 test.

Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997 May;23(5):330-5

Tx of initial colonization with PA reduce the risk of chronic PA infection (Copenhagen, Denmark, 1997, inhal. Colistin + Cipro po)

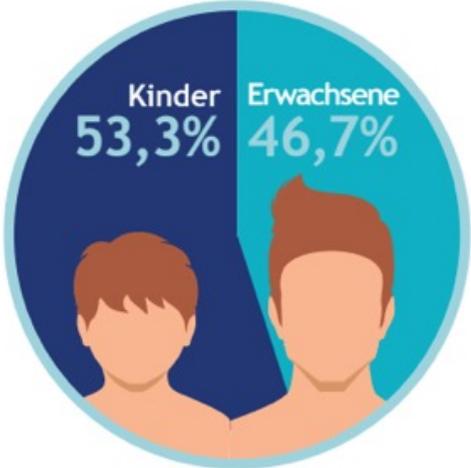
Frühe Eradikation sinnvoll

Changes in pulmonary function



Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997 May;23(5):330-5

ECFS Patient Registry - Report from Austria 2020



der CF-Patienten in Österreich haben eine chronische Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa-Bakterien



ECFS Patient Registry - Report from Austria 2021

Prevalence of *P. aeruginosa* in people with CF seen in 2021

Country	Children (<18 years)								Adults (≥18 years)							
	Missing/ Unknown		No		Yes, chronic		Yes, not chronic/ intermittent		Missing/ Unknown		No		Yes, chronic		Yes, not chronic/ intermittent	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Albania	1	1.2	43	53.7	16	20.0	20	25.0								
Armenia	0	0.0	13	59.1	7	31.8	2	9.1								
Austria	3	0.8	306	80.1	26	6.8	47	12.3	1	0.3	194	50.3	159	41.2	32	8.3

Prevalence of people with CF with at least 1 day on *intravenous (IV) antibiotics* (for CF-related reasons) at home and in hospital. People with CF seen in 2021

Country	Children (<18 years)						Adults (≥18 years)					
	Missing/ Unknown		No days		Yes, at least one day		Missing/ Unknown		No days		Yes, at least one day	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Albania	0	0.0	47	58.7	33	41.2						
Armenia	0	0.0	16	72.7	6	27.3						
Austria	1	0.3	304	79.6	77	20.2	1	0.3	291	75.4	94	24.3

ECFS Patient Registry - Report from Austria 2021

Use of *inhaled antibiotics ≥3 months* in all people with CF seen in 2021

Country	Children (<18 years)						Adults (≥18 years)					
	Missing/ Unknown		No		Yes		Missing/ Unknown		No		Yes	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Albania	0	0.0	53	66.2	27	33.7						
Armenia	0	0.0	14	63.6	8	36.4						
Austria	1	0.3	297	77.7	84	22.0	3	0.8	177	45.8	206	53.4

Use of *macrolides ≥3 months* in all people with CF seen in 2021

Country	Children (<18 years)						Adults (≥18 years)					
	Missing/ Unknown		No		Yes		Missing/ Unknown		No		Yes	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Albania	5	6.2	70	87.5	5	6.2						
Armenia	0	0.0	14	63.6	8	36.4						
Austria	3	0.8	375	98.2	4	1.0	3	0.8	361	93.5	22	5.7

Wann Antibiotika (AB) bei CF



<https://www.bing.com/images/> ... erstellt am 13.04.2024

Wann Antibiotika (AB) bei CF

1. Um akute Infektionen der Lunge oder der Nasennebenhöhlen zu behandeln
EXAZERBATION, PNEUMONIE, BAKT. SINUSITIS, ... (AB über Wochen)
2. Um gefährliche Erreger (Pseudomonas, Mykobakterien) wieder loszuwerden
ERADIKATION (AB über Monate)
3. Um gefährliche Erreger zu unterdrücken (Pseudomonas)
SUPPRESSION (AB über Monate)
1. Um die chronische Entzündung der Atemwege zu mindern
ENTZÜNDUNGSHEMMUNG (Makrolide über Monate)

Welche Antibiotika (AB) spielen bei der CF häufig eine Rolle

1. Beta-Laktame (Penicillin-Abkömmlinge)

- Amoxi**cillin**, Ampi**cillin**, Pipara**cillin**, ...
- Cephalosporine (**Ceftaziim**, **Cefepim**, **Ceftolozan**, ...)
- Carbapeneme (Mero**penem**, Imi**penem**, ...)
- Monobaktame (Aztreonam)

Beta-Laktamasen werden oft kombiniert mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI):

- Clavulansäure
- Tazobactam
- Avibactam
- ...

2. Aminoglykoside

- Tobramy**cin**, Gentamy**cin**, Amika**cin**

3. Chinolone = Fluorochinolone

- Pseudomonas-wirksam: Dela**floxacin** > Cipro**floxacin** > Levo**floxacin**
- Pseudomonas-unwirksam: Moxi**floxacin**

4. Makrolide

- Azithromycin, Clarithromycin

Details siehe z.B. bei DocCheck



Welche Antibiotika (AB) spielen bei der CF häufig eine Rolle

1. Beta-Laktame (Penicillin-Abkömmlinge)

- Standard-Medikamente (einige nicht gegen PA wirksam: Amoxi-/Ampicillin, Cefuroxim, ...)
- 3x/d, prolongierte iv. Gabe über Stunden sinnvoll, **Aztreonam auch inhalativ**
- relativ gut verträglich
- **Heißes Thema: „Penicillin-Allergie“** (oder „Beta-Laktam-Allergie“)

2. Aminoglykoside

- 1x/d, **Achtung: Niere und Gehör, Tobra-, Genta- und Amikacin auch inhalativ**

3. Chinolone = Fluorochinolone (Delafloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin)

- 2x/d, **Achtung: Sehnen und Herz** (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
- **Levofloxacin auch inhalativ**

4. Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin)

- zur Dauertherapie 3x/Woche, **Achtung: Herz und Gehör**

Details siehe z.B. bei DocCheck



DocCheck Flexikon

Welche Antibiotika (AB) spielen bei der CF häufig eine Rolle

5. Colistin

- alte Substanz und relativ toxische Substanz wenn iv.
- iv. nur als Reserve-AB (idR bei Pseudomonas oder andere extrem-ressistente Keime)
- iv. **Achtung: Niere, Gehirn**
- **Colistin auch inhalativ (und dann gut verträglich)**

6. Antibiotika für multiresistente Situationen (selten)

Richter, D.C., Brenner, T., Brinkmann, A. *et al.* Neue Antibiotika bei schweren Infektionen durch multiresistente Erreger. *Anaesthesist* 68, 785–800 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00101-019-00646-z>

	ESBL			Klasse C AmpC	Carbapenemasen		
	Klasse A				Klasse A	Klasse B	Klasse D
	TEM	SHV	CTX-M		KPC	MBL	OXA-48
4G Cephalosporine	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Yellow
Piperacillin/Tazobactam	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Red
Carbapeneme	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Aztreonam	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Yellow

Welche Antibiotika (AB) spielen bei der CF häufig eine Rolle

5. Colistin

- alte Substanz und relativ toxische Substanz wenn iv.
- iv. nur als Reserve-AB (idR bei Pseudomonas oder andere extrem-resistente Keime)
- iv. **Achtung: Niere, Gehirn**
- **Colistin auch inhalativ (und dann gut verträglich)**

6. Neue Antibiotika für multiresistente Situationen (selten)

- CFT/TAZ: Ceftolozan-Tazobactam
- CAZ/AVI: Ceftazidim-Avibactam
- IMI/REL: Imipenem-Relebactam
- MER/VAB: Meropenem-Vaborbactam

Details siehe z.B. bei DocCheck



Welche Antibiotika (AB) spielen bei der CF häufig eine Rolle

6. Neue Antibiotika für multiresistente Situationen (selten)

Table 1 Activity of new antibiotics against the different resistance mechanisms of PA.

Resistance mechanism	Freq.	CFT/ TAZ	CAZ/ AVI	Cefide rocol	IMI/ REL	MER/ VAB
Class A betalactamases. ESBLs	Low	Green	Green	Green	Green	Green
Class A betalactamases. KPC	Low	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Class B betalactamases. Metallobetalactamases	Low	Red	Red	Green	Red	Red
Class C betalactamases	Very high	Yellow	Green	Green	Green	Green
Class D betalactamases. OXA-48	Low	Red	Green	Yellow	Red	Red
OprD mutation	High	Green	Red	Green	Green	Red
Efflux pumps	High	Green	Red	Green	Green	Red

Díaz Santos E, Mora Jiménez C, Del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Med Intensiva* (Engl Ed). 2022 Sep;46(9):508-520

Was ist bei einer AB-Therapie im CF-Bereich besonders zu beachten

→ Intensive AB-Behandlungen von Beginn an:

- **Höhere Dosis** als bei „anderen“ Pat.
- **Häufiger Gabe** als „prolongierte Infusion“ über Stunden (höhere Wirksamkeit, weniger NW)
- **Dauer der Therapie deutlich länger** als bei „anderen“ Pat.
 - oft 2-3 Wochen bei der Exazerbation
 - oft 1-3 Monate bei der PA-Eradikation
 - oft Monate und Jahre (long-term) bei chronischer PA-Kolonisation/-Infektion

Was ist bei einer AB-Therapie im CF-Bereich besonders zu beachten

→ Intensive AB-Behandlungen von Beginn an:

- **Häufiger Einsatz von vernebelten AB** (AB Inhalationen für PA-Eradikation/Suppression)
- **Häufiger Einsatz von Kombinationstherapien**
- **Oft wird eine personenorientierte (individuelle) AB-Therapie festgelegt**
 - Schwere der Erkrankung
 - spezifische Besonderheiten (Allergien ...)
 - nachgewiesener Erreger
 - bisheriges Ansprechen auf bestimmte AB

AB langsam „reinlaufen“ lassen?



<https://www.bing.com/images/> ... erstellt am 13.04.2024

AB langsam „reinlaufen“ lassen?

Received: 5 May 2023 | Accepted: 5 May 2023

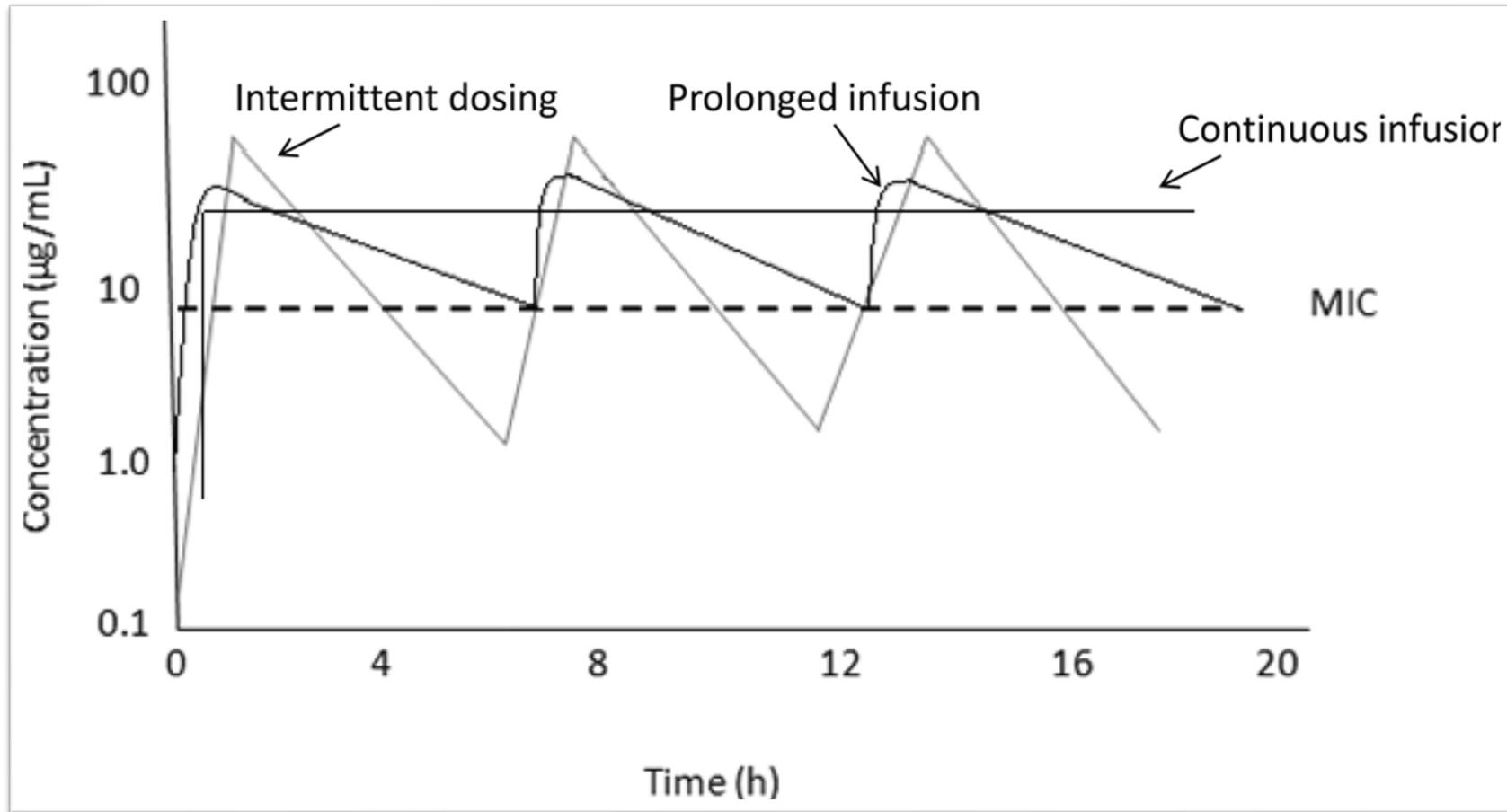
DOI: 10.1002/phar.2844

SPECIAL ARTICLE

PHARMACOTHERAPY 

International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: An executive summary

AB langsam „reinlaufen“ lassen?



AB langsam „reinlaufen“ lassen?

II. Does PI of β -lactams result in enhanced bacterial killing relative to SI in preclinical PK/PD models of infections?

2. In vitro and animal data, predominately with gram-negative bacteria, demonstrated equivalent or better killing for PI compared to SI; this is likely attributable to greater $fT_{>MIC}$ with PI compared to SI. (Panel vote 17-0 in favor of this consensus statement)

III. Do PI β -lactams minimize resistance emergence relative to SI in preclinical PK/PD models of infections?

3. β -lactams given by PI may reduce the emergence of resistance. β -lactam agent, the bacterial species, MIC, and initial inoculum are important factors affecting the emergence of resistance. (Panel vote 17-0 in favor of this consensus statement)

VII. Should PI β -lactam antibiotics be preferred over SI dosing in severely ill adult patients to improve mortality or clinical cure?

7. We suggest PI β -lactam antibiotics over SI to reduce mortality or increase clinical cure among severely ill adult patients, particularly those with gram-negative infections. *Conditional recommendation; very low certainty of evidence.* (Panel vote 17-0 in favor of this recommendation)

X. Should a loading dose be administered over no loading dose when using PI β -lactam antibiotics in adults to improve mortality or clinical cure?

10. We suggest use of a loading dose over no loading dose when initiating CI β -lactam antibiotics to improve clinical success and we cannot recommend for or against a loading dose with EI. *Conditional recommendation; very low certainty of evidence.* (Panel vote 17-0 in favor of this recommendation)

Therapie der Pneumonie



<https://www.bing.com/images/> ... erstellt am 13.04.2024

S3 Pneumonie Leitlinie (CAP)



S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Version:	4.0
Stand:	24.04.2021
Gültig bis:	23.04.2025

ÖGP Pocket-Card zur CAP 2024 (2. Auflage)

„Neun Säulen der CAP-Therapie“ im Hospital (Reihenfolge nach Dringlichkeit)

Schock-Therapie
Nach Bedarf Volumengabe (ggf. Vasopressoren)
→ Ziel: Normotension
Respiratorische Therapie
Nach Bedarf O ₂ , Beatmung, antiobstruktive Therapie, Sekretmobilisation, Ergussdrainage
→ Ziel: Normoxie, keine Dyspnoe
Antimikrobielle Therapie
siehe bei "Antinfektive Therapie bei CAP"
Kardiale Therapie
Nach Bedarf Diuretika, Antiarrhythmika, Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation
→ Ziel: optimierte Herzfunktion, Verhinderung ischämischer, thromboembolischer Komplikationen
Renale Therapie
Nach Bedarf Rehydrierung, Vermeidung nephrotoxischer Medikamente, GFR-adaptierte Dosierungen, ggf. Hämodialyse
→ Ziel: optimierte Nierenfunktion
Antikoagulation
Prophylaktische Dosis in jedem Fall, bei COVID-19 im Einzelfall auch in therapeutischer Dosis
→ Ziel: Prophylaxe/Therapie thrombotischer Komplikationen
Immunmodulation
Steroide bei COVID-19 ¹ , therapierefraktärer Sepsis und COPD-Exazerbation; IL-6-Rezeptor-Antagonisten und JAK-Inhibitoren bei COVID-19 ²
→ Ziel: Prophylaxe/Therapie der Hyperinflammation
Physiotherapie
Frühmobilisation, Verbesserung der Inhalationstechnik, Sekretmobilisation
→ Ziel: optimierte Atemarbeit, Erhalt der physischen Funktionalität
Planung der poststationären Behandlung
Konkrete Impfempfehlungen, zeitnahe kard.-pulm. Kontrolle, ggf. Remobilisation/Reha

Referenzen

- S3-Leitlinie "Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAP", Update 04/2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/details/020-020>
- S3-Leitlinie "Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 – Living Guideline", Update 09/2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/details/113-001LG>
- Management of patients with SARS-CoV-2 infections with focus on patients with chronic lung disease - Updated Statement of the Austrian Society of Pneumology 01/2022. https://www.ogp.at/wp-content/uploads/OeGP-Statement-COVID-19_Update-Jan2022_IC.pdf
- Therapieinformationen der COVRIIN-Fachgruppe; Stand 12/2023. <https://www.dgpn.de/covriin/index.html/>

Grundprinzipien der antimikrobiellen Behandlung (AB) bei CAP im Hospital

Diagnostik „first“ – ohne Therapieverzögerung!
Blutkulturen/Bronchialsekret vor Beginn der AB
Indikation prüfen
Antibakterielle Therapie bei COVID-19 initial i.d.R. nicht sinnvoll; antivirale Therapie bei Influenza und COVID-19 i.d.R. nur sinnvoll bei Risikogruppen und in definierten Zeitfenstern
„Bandbreite“ anpassen
Nur das wahrscheinliche Erregerspektrum adressieren (Pseudomonas- und Antiinfektiva für MDR oder opportunistische Erreger nur bei klarer Indikation einsetzen)
Deeskalation/Fokussierung
Bei Erregernachweis i.d.R. anstreben (nicht bei instabilen oder Patient*innen auf ICU)
Allergien, Interaktionen, Nebenwirkungen, PK/PD beachten
Allergien aktiv erfragen (wenn möglich Delabeling); Fluorchinolone und Cephalosporine i.d.R. nur als 2. Wahl verwenden (Nebenwirkungen); Ampicillin/Sulbactam (Sultamicillin) nicht oral verordnen (suboptimale Dosierung)
Dosierung optimieren
Unterdosierung vermeiden, AB initial parenteral, Dosis der GFR anpassen
Reevaluierung durchführen
Wirksamkeit nach 48–72 h reevaluieren (siehe „Kriterien der klinischen Stabilität“)
Therapiedauer limitieren
Therapiedauer bei leichter CAP i.d.R. 5 d (bei rascher klinischer Stabilisierung 3–4 d), bei schwerer CAP i.d.R. 7 d; AB kann vorzeitig beendet werden bei PCT ≤ 0,25 µg/l oder PCT-Abfall von 90 %
Hospitalisierungsdauer
Abhängig vom klinischen Verlauf, nicht von der AB-Therapie

Fußnoten

- Makrolide: Makrolid-Monotherapie bei komorbiden Pat. nicht empfehlenswert. Azithromycin nur 3 d geben. QTc-Zeit und Risikofaktoren für Torsades de pointes beachten.
- Levofloxacin 2 Mal 500 mg, Moxifloxacin 1 Mal 400 mg. EMA-Warnung (2018): FQ keine Erstlinientherapie und FQ nicht mit Makroliden kombinieren.
- Alternativ Cefotaxim (3–4 Mal 2 g)
- Oseltamivir auch ambulant unabhängig vom Symptombeginn (aber so früh wie möglich) bei schwerer/progressiver Erkrankung oder bei Risikopat. (z.B. > 50 Jahre, Immunsuppression, schwere Komorbiditäten, Schwangere, s. 14 d postpartal, Alten-/Pflegeheimbewohner*innen, BMI > 40). Details siehe auch Influenza-Leitlinie der IDeSA (Clin Infect Dis. 2019;58(5):e1).
- COVID-19-Risikofaktoren: >60 Jahre, BMI >35, Immunsuppression, Vorerkrankungen (Malignom, Diabetes, Herz, Lunge, Niere, Leber, ZNS) u.a. (siehe COVRIIN)
- Details zu Indikation, Dosierung, Interaktionen siehe die regelmäßigen Updates der „Living“-S3-COVID-19-Leitlinie und -COVRIIN-Informationen.

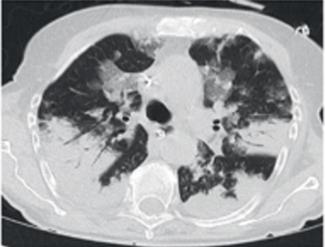
Eine Empfehlung der



Osterreichische Gesellschaft für Pneumologie

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

2. Auflage 2024



Impressum

Medieninhaber: Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
 Erstellt von der Expert*innengruppe Infektiologie und Tuberkulose Autor*innen: Dr. Holger Flick, Dr. Michael Meilinger MBA, Univ.-Prof. Dr. Helmut Salzer MPH, Priv.-Doz. Dr. Ingrid Stelmüller
 Druck: Friedrich Druck

Mit freundlicher Unterstützung:



Notaufnahme

Kritische antimikrobielle Therapie bei CAP (Influenza, SARS-CoV-2) → Inspektion

Erguss-Analytik bei Erguss/Emphysem → Anhalt für schwere Pneumonie

Antigen-Nachweis (z.B. Streptokokken, S-CoV-2-PCR und saisonal opportunistischer Infektionen) bei Immunsuppression

Indikation und Dosis

Schwere Pneumonie ohne Pseudomonas-Risiko (s. u.)

Def.: • ATS/IDSA-MAJOR-Kriterien ≥ 3 oder • ATS/IDSA-MINOR-Kriterien ≥ 3 oder • Multiorganversagen

→ Erstgabe i.v. binnen 1 Stunde → Therapiedauer 7 d

1. Wahl: Piperacillin/Tazobactam 3–4 Mal 4,5 g i.v. + Azithromycin¹ 1 Mal 500 mg

2. Wahl: Ceftriaxon¹ 1 Mal 2 g i.v. + Azithromycin¹ 1 Mal 500 mg

ebenfalls 2. Wahl (jedoch nicht als Monotherapie bei septischem Schock): Fluorchinolone (FQ)² i.v.

Mittelschwere und schwere CAP mit Pseudomonas-Risiko (s. u.):

- kalkulierte Kombinationstherapie mit zwei Pseudomonas-wirksamen Substanzen: z.B. Piperacillin/Tazobactam (alternativ Cefazidim, Cefepim oder Meropenem) + Ciprofloxacin (alternativ Levofloxacin oder Aminoglykosid)
- bei Kombination Betalaktam + Aminoglykosid: zusätzlich Azithromycin bei schwerer CAP und ggf. auch bei mittelschwerer CAP
- Deeskalation nach Resistogramm auf Monotherapie mit Betalaktam oder Ciprofloxacin
- Cave: Cefazidim, Ciprofloxacin und Aztreonam unzureichende Aktivität bei *S. pneumoniae* und *S. aureus*

Pseudomonas-Risikofaktoren:

- Bronchiektasen
- fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- häufige Exazerbationen
- vorbestehende chronische Pseudomonas-Infektion

Influenza

Ambulant (für Risikopatient*innen oder bei schwerer/progressiver Erkrankung)¹: Oseltamivir 2 Mal 75 mg für 5 d oder Baloxavir einmalig 40 mg (bei ≥ 80 kg KG; 80 mg)

Stationär: Oseltamivir (wie oben) plus antibakterielle Therapie, z.B. Amox./Clavulansäure

SARS-CoV-2, Stand 12/2023 (Aktuelle Updates der „living“ Leitlinie und der COVRIIN-Gruppe beachten*)

Im ambulanten wie auch stationären Bereich in der Frühphase für Risikopatient*innen¹:

- Nirmatrelvir/Ritonavir p.o. wenn ≤ 5 d nach Symptombeginn (Therapiedauer: 5 d)
- Remdesivir i.v. wenn ≤ 7 d nach Symptombeginn (5 d, falls keine O₂-Therapie notwendig nur 3 d)
- Neutralisierende monoklonale Antikörper (aktuell nicht allgemein empfohlen)

monas-Risiko (s. u.)

Indikation und Dosis

1. Wahl: Piperacillin/Tazobactam 3–4 Mal 4,5 g i.v. + Azithromycin¹ 1 Mal 500 mg

ebenfalls 2. Wahl: Levo- oder Moxifloxacin² i.v.

ÖGP Pocket-Card zur CAP 2024 (2. Auflage)

Mittelschwere und schwere CAP mit *Pseudomonas*-Risiko (s. u.):

- kalkulierte Kombinationstherapie mit zwei *Pseudomonas*-wirksamen Substanzen: z.B. Piperacillin/Tazobactam (alternativ Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem) + Ciprofloxacin (alternativ Levofloxacin oder Aminoglykosid)
- bei Kombination Betalaktam + Aminoglykosid: zusätzlich Azithromycin bei schwerer CAP und ggf. auch bei mittelschwerer CAP
- Deeskalation nach Resistogramm auf Monotherapie mit Betalaktam oder Ciprofloxacin
- Cave: Ceftazidim, Ciprofloxacin und Aztreonam unzureichende Aktivität bei *S. pneumoniae* und *S. aureus*

Pseudomonas-Risikofaktoren:

- Bronchiektasen
- fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- häufige Exazerbationen
- vorbekannte chronische *Pseudomonas*-Infektion

Therapie der Exazerbation

Exazerbation bei CF (CRP & Co sind nicht relevant)

(Def. aus der S3 LL „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: Pseudomonas aeruginosa)

Exazerbation (modifizierte Fuchskriterien nach Bilton 2011 [17])

Eine pulmonale infektbedingte Exazerbation wird definiert als Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikatherapie, die angezeigt ist aufgrund einer kürzlichen Änderung in **mindestens zwei der folgenden Symptome**:

- Veränderung der Sputummenge oder -farbe
- Vermehrter Husten
- Zunehmende Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl
- Signifikanter Gewichtsverlust
- Abfall der Lungenfunktion um mehr als 10% und/oder Zunahme der radiologischen Veränderungen
- Zunehmende Atemnot

Exazerbation bei CF

Welche oralen Antibiotika (**AB**) stehen zur oralen Antibiotikatherapie (**AT**) von *Pseudomonas aeruginosa* (**PA**) zur Verfügung?

Ciprofloxacin und **Levofloxacin** sind orale AB mit Wirksamkeit gegenüber *PA* und haben eine hohe orale Bioverfügbarkeit.

Ist eine orale AT wirksam?

- Eine orale Monotherapie über 2-3 Wochen ist bei Erwachsenen **gleich wirksam** wie eine i.v. Kombinationstherapie.
- Eine retrospektive Analyse zeigte bei Exazerbationen ein **besseres Ansprechen der FEV1 auf eine** i.v. AT im Vergleich zur oralen AT. (Evidenzlevel 3)

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Welche Indikationen gibt es für eine orale AT (in Abgrenzung zur i.v. AT)?

- Aufgrund der nach Studienlage vergleichbaren Wirksamkeit von oraler und i.v. AT **kann die Entscheidung zwischen den beiden Applikationsformen auf praktischen Kriterien wie der Umsetzbarkeit basieren.**

Empfehlung (Empfehlungsgrad B):

In Abhängigkeit von der Schwere der Exazerbation sollte eine orale AT als Monotherapie o. kombiniert mit einer inhalativen bzw. i.v. AT erfolgen.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wie lange sollte die orale AT angewandt werden?

Empfehlung (Empfehlungsgrad B):

Orale FQ sollten bei Exazerbationen über eine Dauer von 2-3 Wochen angewandt werden.

- **Ciprofloxacin**
 - Erwachsenen >50 kg: 750 mg alle 12 Stunden
 - Kindern und Jugendlichen <50 kg: 20 mg/kg alle 12 h (max. Einzeldosis: 750 mg)
- **Levofloxacin**
 - Erwachsene 500 mg alle 12 h

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

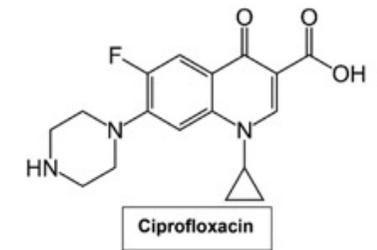
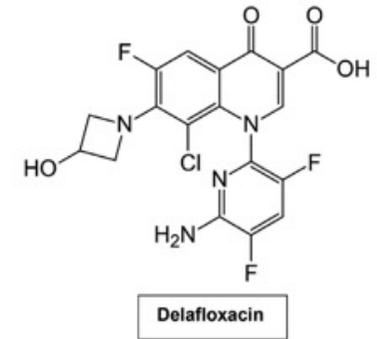
Was ist bzgl. den oralen FQ zu beachten?

- Auf Nebenwirkungen insbesondere Tendinitis und QTc-Zeit achten
- Bei Unverträglichkeit der po AT sollte auf eine Nicht-FQ i.v. Therapie umgestellt werden
- FQ nicht während einer Schwangerschaft und nicht in der Stillzeit einsetzen
- FQ können mit allen inhalativen NICHT-FQ AB kombiniert werden
- FQ können mit allen i.v. NICHT-FQ AB kombiniert werden

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

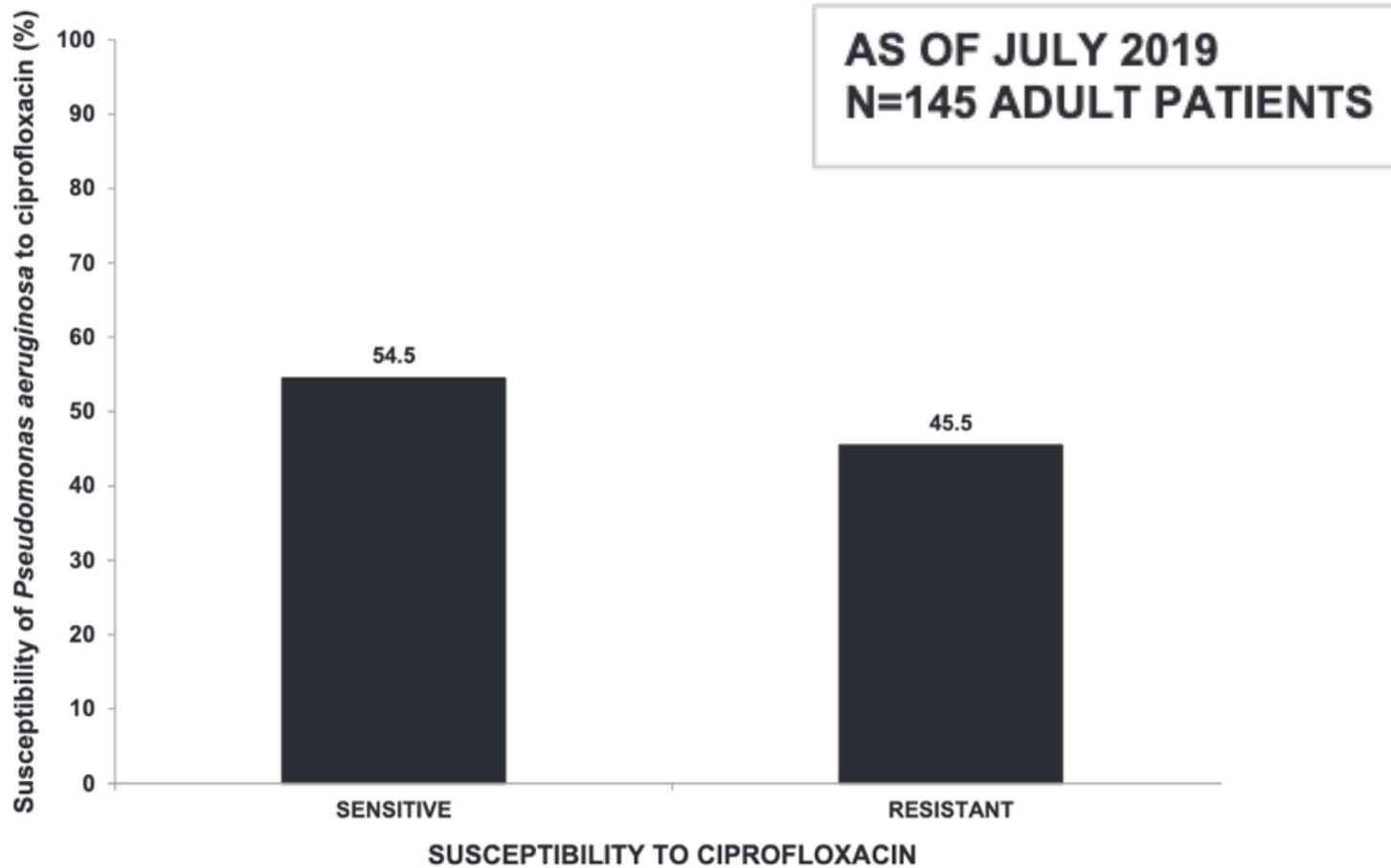
Neues orales FQ: Delafloxacin (450 mg po alle 12h)

- PA ist gegenüber Cipro und Levo oft schon resistent
- Viele Cipro/Levo-resistente Stämme sind in vivo aber für Delafloxacin (DLX) sensibel
- DLX hat eine sehr gute Lungen- und Biofilm-Penetration und wirkt sehr gut bei niedrigem pH
- Besseres NW-Profil: Keine OTc Verlängerung, weniger Photosensitivität, kaum ZNS-NW



Lodise T et al. Safety of Delafloxacin: Focus on Adverse Events of Special Interest. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Sep 10;5(10):ofy220; Millar BC et al. Delafloxacin--A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Clin Respir J.* 2021 Jan;15(1):116-120

Delafloxacin for the treatment of ciprofloxacin-resistant PA in patients with CF



Millar BC et al. Delafloxacin--A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Clin Respir J. 2021 Jan;15(1):116-120

Delafloxacin for the treatment of ciprofloxacin-resistant PA in patients with CF

TABLE 1 Comparison of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to delafloxacin and ciprofloxacin

Ciprofloxacin	Ciprofloxacin MIC (mg/L) Mean ± SEM	Delafloxacin MIC (mg/L) Mean ± SEM [Paired with Ciprofloxacin comparator]	p value
Total isolate (n = 50)	3.20 ± 0.58	1.13 ± 0.16	0.0005***
Sensitive [S ≤ 0.5 mg/L] (n = 10)	0.27 ± 0.04	0.17 ± 0.02	0.01*;
Intermediate [I = 1.0 mg/L] (n = 12)	1.15 ± 0.10	0.78 ± 0.12	0.01*;
Resistant [R ≥ 2.0 mg/L] (n = 28)	4.89 ± 0.88	1.28 ± 0.21	0.001**
Reference Strain (ATCC 27 853)	0.19	0.25	–

Note: Susceptibility interpretative criteria for ciprofloxacin as per CLSI M100; Susceptibility interpretative criteria for delafloxacin as per FDA; Breakpoints for delafloxacin equal ciprofloxacin. SEM = standard error of the mean.

Additionally (not included on table), Two ciprofloxacin resistant isolates were >32 mg/L, where one ≥ 32 mg/L and 3 mg/L for delafloxacin.

****p* = 0.0001 to 0.001, extremely significant.

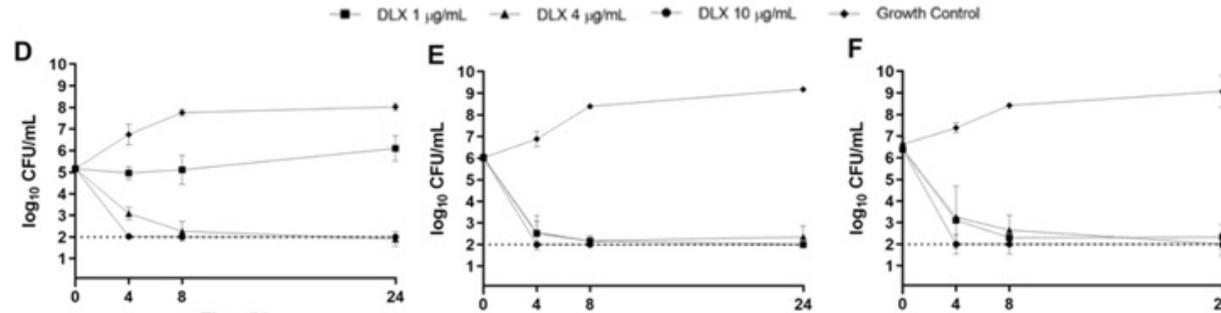
***p* = 0.001 to 0.01, very significant.

**p* = 0.01 to 0.05, significant.

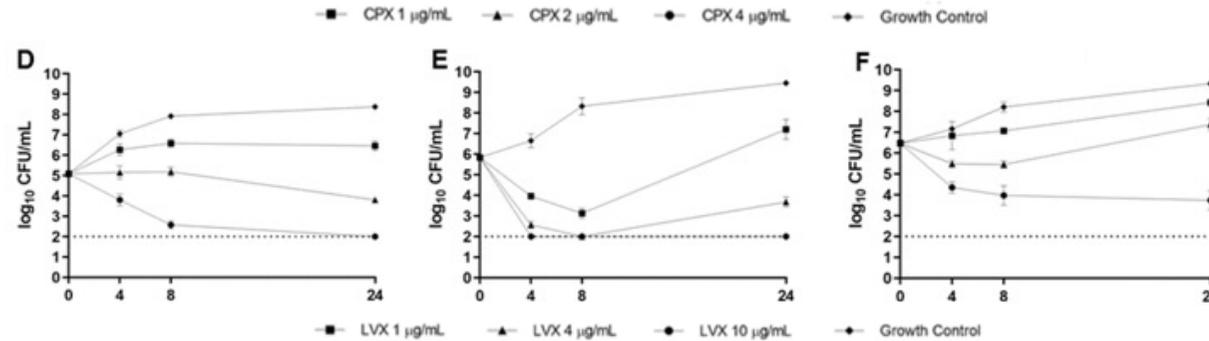
Millar BC et al. Delafloxacin--A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Clin Respir J.* 2021 Jan;15(1):116-120

24 h time-kill curves bei MDR-PA aus CF Sputum Isolate

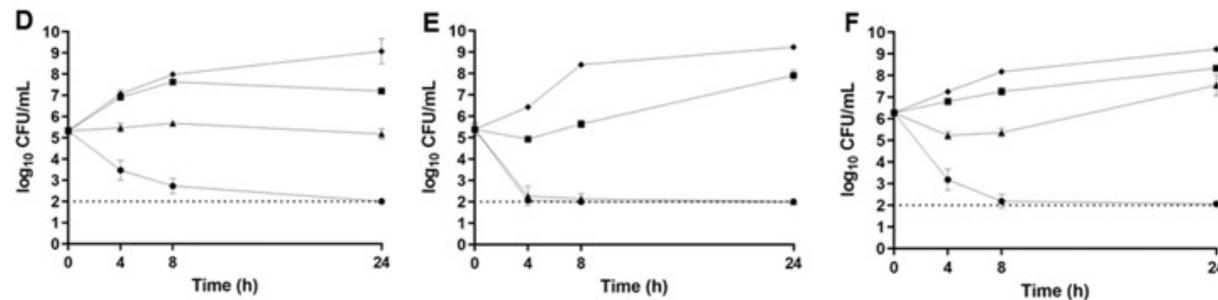
Delafloxacin



Ciprofloxacin



Levofloxacin



Craddock VD, Steere EL, Harman H, Britt NS. Activity of Delafloxacin and Comparator Fluoroquinolones against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Cystic Fibrosis Sputum Model. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jun 20;12(6):1078

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wie sollte eine i.v. AT durchgeführt werden (Welche Antibiotika in welcher Dosierung)? (1)

Prinzipiell kommen viele i.v. Antibiotika in Betracht.

Die Resistenztestung ist aufgrund des fehlenden direkten Einflusses auf den Erfolg der Therapie bei der Auswahl meist wenig hilfreich (Evidenzlevel 3).

Bei der Auswahl sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Antibiotika-Unverträglichkeiten
- Ansprechen/Nichtansprechen von vorhergehenden AT
- anderen Organbeteiligungen sowie Ko-Kolonisation

Am häufigsten wird eine Kombination aus Beta-Lactam-AB und Aminoglykosiden verwendet.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wie sollte eine i.v. AT durchgeführt werden (Welche Antibiotika in welcher Dosierung)? (3)

Empfehlung (Empfehlungsgrad A):

- Es lässt sich **keine generelle Empfehlung ableiten, welches AB** für die i.v. Therapie zu bevorzugen ist.

Bei der Auswahl sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Antibiotika-Unverträglichkeiten
- Ansprechen/Nichtansprechen von vorhergehenden AT
- anderen Organbeteiligungen sowie Ko-Kolonisation

- AB sollen aber in der für **CF empfohlenen Dosis** unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen verabreicht werden.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Sollte eine i.v. AT als Kombinationstherapie erfolgen?

Argumente für eine Kombinationstherapie:

- breiteres Wirksamkeitsspektrum
- synergistische Wirkung
- Reduktion von resistenten Organismen

Argumente gegen eine Kombinationstherapie

- Einfachheit der Monotherapie
- geringere Toxizität
- Wegfall der AG-Spiegelbestimmungen

Empfehlung (Empfehlungsgrad A):

- Die Therapie soll als Kombinationstherapie durchgeführt werden, da keine Evidenz gefunden wurde, um eine Monotherapie als äquivalent oder besser zu empfehlen.
- Alle Patient:innen sollen **Tobramycin** zur Vermeidung des Risikos einer höheren Nephrotoxizität und zur besseren Wirksamkeit als **Einmalgabe** täglich erhalten.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Sollten i.v. Antibiotika mit inhalativen Antibiotika kombiniert werden?

- Laut Studienlage erbringt die Kombination einer i.v. AT mit inhalativen AB keinen Benefit
- Speziell inhalative AG können die Nephrotoxizität der systemischen Therapie mit denselben noch verstärken.
- Als Nebenwirkung inhalativer AB kann eine verstärkte Bronchokonstriktion auftreten, die im Rahmen der Sekretolyse eher kontraproduktiv ist.

Empfehlung (Empfehlungsgrad A)

- Die gleichzeitige inhalative und i.v. Therapie mit dem gleichen AB oder einem AB aus der gleichen Wirkstoffklasse soll nicht durchgeführt werden.

Empfehlung (Empfehlungsgrad 0)

- Im Einzelfall können unterschiedliche Antibiotika inhalativ und i.v. kombiniert werden.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Hinsichtlich welcher möglichen Nebenwirkungen ist ein Monitoring erforderlich und wie häufig?

Empfehlung (Empfehlungsgrad B)

- Bei Therapie mit **Aminoglykosiden** ist vor Therapiebeginn und dann eine jährliche Kontrolle des Hörvermögens und des Gleichgewichts empfohlen. Hier sollten aufgrund der hohen dosisabhängigen Nephro- und Ototoxizität auch Serumspiegel-Kontrollen durchgeführt werden.

Empfehlung (Empfehlungsgrad A)

- Spitzenspiegel sollen nach der 3. Infusion und Talspiegel sollen vor der 3. oder 4. Infusion bestimmt werden. Speziell bei Mukoviszidose soll anhand des Spitzenspiegels auch noch eine Dosisanpassung nach oben oder unten erfolgen.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wie sollte mit dem Auftreten von Unverträglichkeiten umgegangen werden?

Empfehlung (Empfehlungsgrad B)

- Bei schwereren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) ist ein Therapieabbruch, sowie eine leitliniengerechte Therapie der notwendig.
- In ausgewählten Fällen sollte die Möglichkeit einer Desensibilisierung/Toleranzinduktion erwogen werden.
- Bei toxischen NW kann eine Dosisanpassung, eine Intervallverlängerung oder ein Therapieabbruch notwendig sein.
- Bei milden bis moderaten Überempfindlichkeitsreaktionen sollten zunächst symptomatische Maßnahmen zum Einsatz kommen.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wie lange sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

- Die optimale Dauer einer i.v. -Antibiotikatherapie bei CF-Patient:innen ist nicht klar definiert
- In den meisten Studien wird eine 14tägige Dauer angegeben (Evidenzlevel 3-4)
- Es gibt aber auch Angaben zwischen mindestens 10-21 Tagen
- Patient:innen mit multiresistenten Keimen benötigen im Einzelfall eine längere Therapiedauer

Empfehlung (Empfehlungsgrad A)

- Bei festgestellter Exazerbation soll die Dauer der i.v. AT 14 Tage betragen.

Empfehlung (Empfehlungsgrad A)

- In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patient:innen oder bei MER kann eine i.v. Antibiotikagabe bis zu 21 Tagen oder auch länger durchgeführt werden.

„Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation bei CF“

Wann soll eine i.v. Antibiotikatherapie stationär durchgeführt werden?

Empfehlung (Empfehlungsgrad A)

- In folgenden Situationen sollte stationär behandelt werden:
 - schwere pulmonale Exazerbation
 - Medikamenten-Unverträglichkeiten in der Anamnese
 - Notwendigkeit weiterer diagnostischer/therapeutischer Maßnahmen (z.B. Einstellung Diabetes, Optimierung der Ernährungssituation, Beatmungseinstellung, Endoskopien)
 - kritische häusliche und die soziale Situation

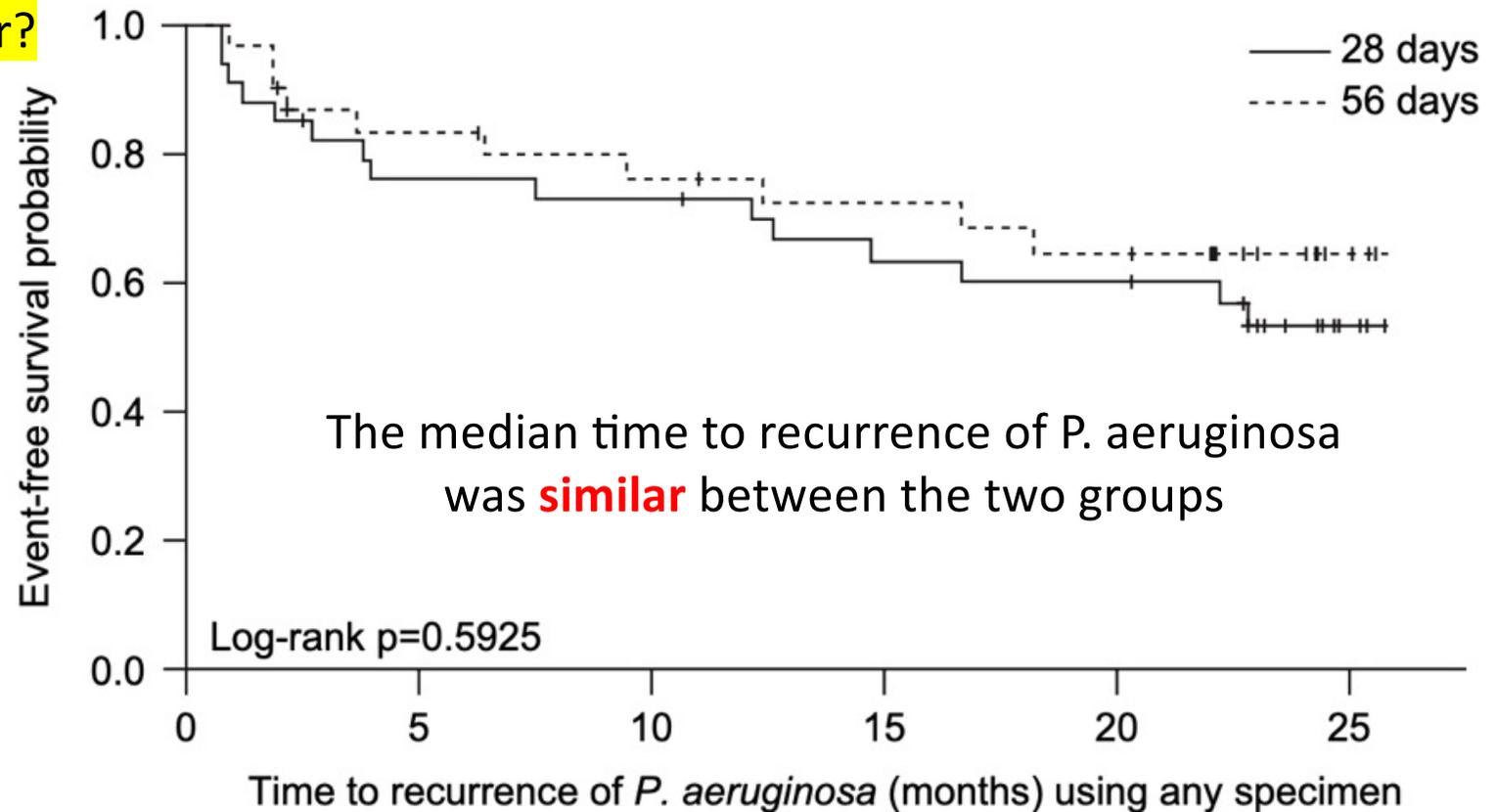
PA Eradikation



<https://www.bing.com/images/> ... erstellt am 13.04.2024

Tx of initial colonization with PA reduce the risk of chronic PA infection (inhal. Tobramycin; multicenter ELITE trial, 2010)

Antibiotika kurz oder länger?



Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, Group ES. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65:286–91

iv versus oral antibiotics for eradication of PA (TORPEDO-CF): a RCT (UK, 2021)

Inhal. AB besser mit po oder iv kombinieren?

INTERVENTION:

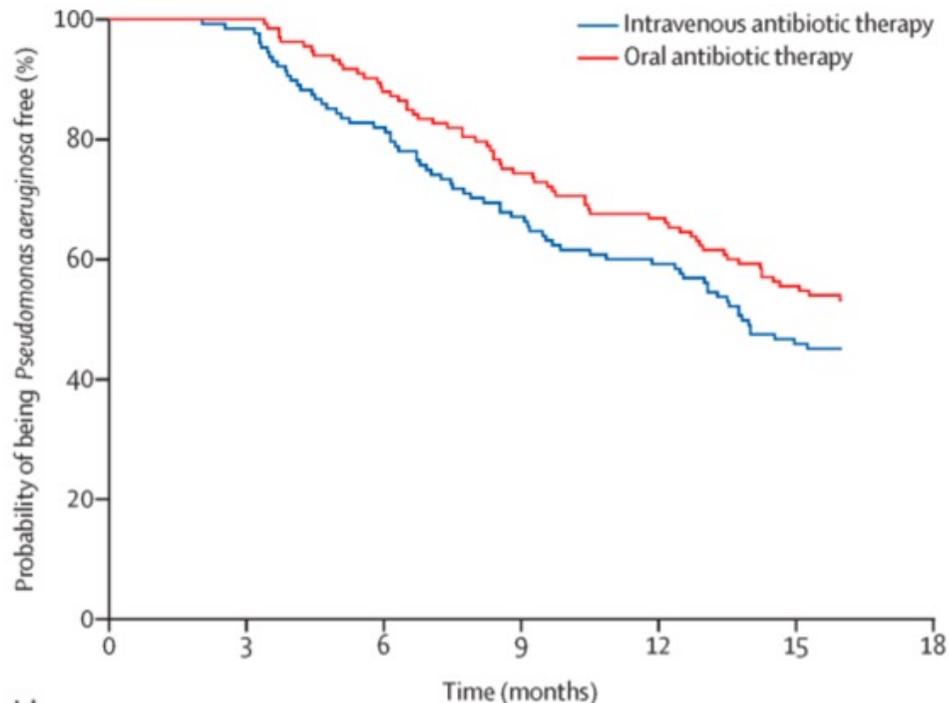
- iv CEFTAZIDIME/TOBRAMYCIN for 14 days + inhaled COLISTIN 12 weeks
- po CIPRO for 12 weeks + inhaled COLISTIN 12 weeks

	Intravenous antibiotic therapy (n=137)	Oral antibiotic therapy (n=148)
Age group*		
Infants and toddlers (28 days to 23 months)	42 (31%)	28 (19%)
Children (2 to 11 years)	71 (52%)	92 (62%)
Adolescents (12 to 17 years)	18 (13%)	19 (13%)
Adults (18 to 64 years)	6 (4%)	9 (6%)

Hewer SCL et al. TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):975-986

iv versus oral antibiotics for eradication of PA (TORPEDO-CF): a RCT (UK, 2021)

Inhal. AB besser mit po oder iv kombinieren?



	0	3	6	9	12	15	18
Intravenous antibiotic therapy	125 (0)	123 (0)	102 (0)	83 (0)	73 (0)	56 (55)	0
Oral antibiotic therapy	130 (0)	130 (0)	114 (0)	96 (0)	86 (0)	71 (68)	0

RR 0·84, 95% CI 0·65-1·09; p=0·18

iv group were less likely to achieve the primary outcome (eradication of *P aeruginosa* at 3 months and remaining free of infection to 15 months), although the difference between groups was not statistically significant.

Hewer SCL et al. TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):975-986

iv versus oral antibiotics for eradication of PA (TORPEDO-CF): a RCT (UK, 2021)

Inhal. AB besser mit po oder iv kombinieren?

Interpretation:

Compared with oral therapy, iv antibiotics ...

- did not achieve sustained eradication of PA in a greater proportion
- was more expensive
- showed fewer hospitalisations during follow-up

These results do not support the use of iv antibiotics to eradicate PA in CF.

Hewer SCL et al. TORPEDO-CF study group. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):975-986

Early eradication of PA (Zusammenfassung)

Options (tailored to individual patients' preference and the clinical situation):

1. **inhaled AB* (1-3 Monate) + po AB (14 d - 3 Monate)**
2. **inhaled AB* (1-3 Monate) + iv AB (14d) followed by po AB (14 d - 3 Monate)**
3. **inhaled AB* (1-3 Monate) + iv AB (14d)**
4. **inhaled AB* (1-3 Monate)**

* tobramycin, aztreonam, colistin (if possible high dose and for 3 months)

No-Go Option:

1. **No Treatment**
2. **po AB (or iv AB) without inhaled AB**

Was sagt die S3-LL zur Eradikation

Empfehlungen

Eine Eradikation **soll** durchgeführt werden. Die Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach einem PA-Erstnachweis beginnen.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Die Eradikation **kann** mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen

ODER mittels Ciprofloxacin p.o. über 3 Wochen kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad 0

(Konsensstärke: Konsens)

Eine intravenöse Therapie kann erwogen werden.

Was sagt die S3-LL zur Eradikation

Empfehlungen

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten *P. aeruginosa*-Nachweises **soll** primär eine intravenöse Therapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Anschließend zum besseren Erfolg der Eradikation kann eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (4 Wochen) oder Colistin inhalativ (3 Monate) und Ciprofloxacin p.o. (3 Wochen) durchgeführt werden.

PA Supressive Therapie



<https://www.bing.com/images/> ... erstellt am 13.04.2024

Inhalative AB für die suppressive Therapie

Drug	Route	Usual Dose	Indications	Approval Status
Tobramycin	Inhalation	Solution: 300 mg BID DPI: 112 mg BID NIS: 80-160 mg BID	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> eradication (grade A) -Maintenance therapy in persons aged ≥6 years and <i>Pa</i> ^a	FDA, HC, EMA
Aztreonam	Inhalation	75 mg TID	- <i>P. aeruginosa</i> eradication -Maintenance therapy in persons aged ≥6 years and <i>Pa</i> ^a	FDA, HC, EMA
Colistin	Inhalation	NIS: 75 mg BID DPI: 1 662 500 IU BID	- <i>P. aeruginosa</i> eradication -Maintenance therapy in persons aged ≥6 years and <i>Pa</i> ^b	EMA
Levofloxacin	Inhalation	240 mg BID	Maintenance therapy in persons aged ≥6 years and <i>Pa</i> ^b	FDA, HC, EMA
Amikacin	Inhalation	590 mg OD	- Maintenance therapy in persons aged ≥6 years and <i>Pa</i> ^b -NTM therapy	FDA, EMA
Azithromycin	Oral	500 mg daily 3x/week	Maintenance therapy in persons aged ≥6 years with (grade B) or without <i>P. aeruginosa</i> (grade C)	FDA, HC, EMA

DPI, dry powder inhalation; NIS, nebulized intravenous solution; FDA, Food and drug administration; HC, Health Canada; EMA, European Medicines Agency; BID, two times a day; TID, three times a day; OD, once daily.

^a Grade B recommendation for mild disease; grade A recommendation for moderate to severe disease.

^b Limited evidence for alternate agents.

Cogen JD, Nichols DP, Goss CH, Somayaji R. Drugs, Drugs, Drugs: Current Treatment Paradigms in Cystic Fibrosis Airway Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022 Sep 7;11(Supplement_2):S32-S39

Was sagt die S3-LL zur PA-Suppression

Eine inhalative Suppressionstherapie **soll** bei Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Die Auswahl des Inhalationssystems **soll** sich neben den Vorgaben der Zulassung an patient:innenbezogenen Faktoren orientieren. Eine Überprüfung der Inhalationstechnik **soll** mindestens einmal jährlich erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Was sagt die S3-LL zur PA-Suppression

Zu Beginn einer antibiotischen Inhalationstherapie bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion **sollen** abhängig von der Zulassung die einzelnen Präparate on/off oder dauerhaft angewendet werden.

Bei klinischer Verschlechterung **soll** eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Was sagt die S3-LL zur PA-Suppression

Wenn eine inhalative Antibiotikatherapie mit anderen inhalativen und/oder physiotherapeutischen Maßnahmen kombiniert wird, dann sollte folgende Reihenfolge beachtet werden:

- kurzwirksame Bronchodilatoren,

- Mukolyse,

- Physiotherapie,

- ggf. langwirksame Bronchodilatoren (ggf. in Kombination mit Kortikosteroiden),

- Inhalation mit Antibiotika

Empfehlungsgrad: B

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Holger Flick, Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Medizinische Universität Graz, Spezialambulanz für seltene Lungenerkrankungen und pulmonale Infektionen, LKH/MUGraz, ÖGP-Arbeitskreis für pulmonale Infektionen, holger.flick@medunigraz.at